

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-38170
(P2001-38170A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08	4 D 0 0 6
71/44		71/44	
71/68		71/68	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平11-219912	(71) 出願人	000003160 東洋紡績株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
(22) 出願日	平成11年8月3日 (1999.8.3)	(72) 発明者	京 基樹 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡 績株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	加藤 典昭 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡 績株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	土屋 俊之 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡 績株式会社総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中空糸膜

(57) 【要約】

【課題】 アナフィラキシー反応、透析中の発熱の危険性を低減すると同時に、モジュール組立性に優れた中空糸膜を提供する。

【解決手段】 実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率 (C_i) と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率 (C_o)、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率 (C_{ave}) の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。

$C_i \geq C_o \times 3$ 、 $C_i \geq C_{ave} \times 2$

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率（ C_i ）と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率（ C_o ）、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率（ C_{ave} ）の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。

$$C_i \geq C_o \times 3, C_i \geq C_{ave} \times 2$$

【請求項 2】 膜のエンドトキシン吸着能力が 2000 EU/m^2 以上である請求項 1 記載の中空糸膜。

【請求項 3】 膜外表面の開孔率が 25% 以上である請求項 1 または 2 記載の中空糸膜。

【請求項 4】 紡糸工程において 40°C 以上の水で 1 分以上洗浄した後、 80°C 以上の熱水中で 30 秒以上、該中空糸膜を洗浄することによって得られうる請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な中空糸膜に関する。詳しくは腎不全などの治療に用いる膜であり、アナフィラキシー反応の発生が少なく、エンドトキシンの混入を吸着によって阻止することができるため安全性が高く、かつモジュール組立性に優れた血液浄化膜に関する。

【0002】

【従来の技術】ポリスルホン系ポリマーを原料とする血液浄化膜には、膜の親水化剤としてポリビニルピロリドン（PVP）を使用するのがほとんどである。PVP を使用すると膜が親水化されるために、膜面への血漿蛋白の吸着を抑制することができ、膜の分画特性が向上し、血液浄化膜としての性能が向上する。PVP を膜内に入れる方法は、ポリマーと PVP を共通溶媒に溶解させ、場合によっては非溶媒を加えて紡糸原液とし、ノズルから吐出すると同時に内液から凝固性内液を送り出すことで相分離を引き起こし膜形成させて、膜内に PVP を閉じこめる方法が一般的である。

【0003】しかし、相分離において Polymer-rich 相に存在する PVP はポリマー内にてポリマーと相溶状態にあるが、Polymer-lean 相における PVP は凝固後にフリーの PVP となる。フリーの PVP は血液接触時に血液中へと溶出しアナフィラキシー反応を起こす危険性がある。しかも本来ならば、ポリスルホン系ポリマーはエンドトキシンを吸着する特性を有しているが、PVP を加えて親水化することで、吸着特性を失い、エンドトキシンの混入がみられ、透析患者が発熱する場合が見受けられる。場合によっては PVP の溶出とエンドトキシンの混入が同時に起こることでアナフィラキシー反応が生じるとの報告もあり、PVP の溶出とエンドトキシンの混入は絶対に避けるべき課題である。

【0004】また、膜を乾燥させたときに膜の外側に溶出した PVP が介在して糸同士がくっつき（固着）、糸の間隙に接着樹脂が浸透しないためにバンドルをモジュールとしたときにリークが生じる。また本モジュール製作が可能だったとしても固着部分は膜の有効面積とならないために溶質除去性能に劣る。固着を防ぐために糸にスパーサーヤーンを巻き付ける方法も採用されているが、非常に手間がかかる工程であると同時にコストがかかる。

【0005】このように膜内の PVP の存在状態は非常に重要な問題であり、PVP は性能発現の面で必要な物質であるが、フリーの PVP が多いとアナフィラキシー反応や固着の原因となるとともにエンドトキシン吸着能力が失われることが、ポリスルホン系中空糸膜に共通の問題となっている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】アナフィラキシー反応、透析中の発熱の危険性を低減すると同時に、モジュール組立性に優れた中空糸膜を得る。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は以下のものである。

① 実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率（ C_i ）と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率（ C_o ）、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率（ C_{ave} ）の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。

$$C_i \geq C_o \times 3, C_i \geq C_{ave} \times 2$$

② 膜のエンドトキシン吸着能力が 2000 EU/m^2 以上である上記①記載の中空糸膜。

③ 膜外表面の開孔率が 25% 以上である上記①または②記載の中空糸膜。

④ エアーギャップ滞留時間 0.5 秒以上、凝固浴温度 70°C 以上、ノズル温度が凝固浴温度より 20°C 以上低い紡糸方法にて製造する上記①ないし③のいずれかに記載の中空糸膜。

⑤ 紡糸工程において 40°C 以上の水で 1 分以上洗浄した後、 80°C 以上の熱水中で 30 秒以上、該中空糸膜を洗浄することによって得られる上記①ないし④のいずれかに記載の中空糸膜。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明における血液浄化膜は実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドン（PVP）からなる。ポリスルホン系ポリマーは生体適合性と膜の分画特性に優れた膜素材である。ポリスルホン系ポリマーの中でも、ポリエーテルスルホン（PES）が生体適合性と耐熱性の面から血液透析膜の素材として好ましい。ポリスルホン系ポリマーを血液透析膜に使用する場合、血漿蛋白の膜への付着を抑制するため膜

の親水化剤としてPVPを使用することが多い。PVPを膜内に含ませて親水化することで血液透析膜としての実力を発揮することができる。

【0009】しかし、PVPが膜から溶出し透析患者の血液に入るとアナフィラキシーショック反応を引き起こす危険性がある。また、膜の外側に溶出したPVPは糸の間隙に介在して、糸同士がくっつく（糸の固着）。固着したバンドルはモジュール組立の際に糸の間隙に接着樹脂が浸入せずリークが起こる。すなわちPVPは性能発現の点で非常に重要であるにもかかわらず、必要以上のPVPは安全性やモジュール組立性の面で問題がある。特に、血液接触面において、膜に保持されたPVPは溶質透過性能を発現するためには不可欠であるものの、その他の膜支持層部分でPVPが存在する意味はない。

【0010】また、ポリスルホン系ポリマーにはエンドトキシン吸着能があることが知られている。膜の支持層部分にPVPが多く存在すると、PVPの親水化効果により、エンドトキシン吸着能が損なわれる。透析液中に存在するエンドトキシンが膜を介して血液中に入ると患者が発熱、中には溶出したPVPとの相乗効果によりアナフィラキシーショック反応を引き起こすとの報告もある。各透析施設は透析液の清浄化に取り組んでいるものの、エンドトキシンが全くない透析液を得ることは事実上不可能である。そこで、膜にエンドトキシン吸着能力があれば、エンドトキシンが患者の血液中へ入るのを阻止できる。よって、PVPは血液接触面には絶対必要であるが、その他の部分には存在しない方がよい。

【0011】血液接触面だけにPVPを存在させようとすると、中空糸を紡糸してから中空糸内面に固定する方法が考えられるが、コストの面、技術的な面で非常に困難である。よって、ポリマーとPVPを紡糸原液の中に投入しておき、紡糸工程において血液接触面である中空糸の内面に局在化させる方法が効果的である。

【0012】本発明における中空糸膜は、ポリマーと非溶媒とPVPと溶媒からなる紡糸原液を二重紡糸口金の外側から押し出し、内側から凝固性液体を吐出し、エアギャップ部を経て凝固浴へと浸漬した後、水洗して得ることができる。押し出された紡糸原液は凝固性内液によって相分離が始める。相分離におけるPolymer-rich相に存在するPVPはポリマー内にてポリマーと相溶状態にあり、凝固後はポリマー内に閉じこめられて、膜が血液と接触しても、血液中へと溶出ししない。しかし、Polymer-lean相におけるPVPはフリーであり、紡糸工程における水洗浴にて洗い流す必要がある。フリーのPVPを洗い流した結果、血液接触面の緻密層にPVPが局在化し、膜の支持層部分にはPVPの含有率が低い膜が得られる。

【0013】¹H-NMRおよび、表面赤外吸収スペクトルより求められるポリスルホン系ポリマーに対するP

VPの含有率において、膜内表面のポリマーに対するPVP含有率(C_i)と膜外表面のPVP含有率(C_o)、膜内の平均PVP含有率(C_{ave})の関係が $C_i \geq C_o \times 3$ 、 $C_i \geq C_{ave} \times 2$ (式1)

のとき、血液接触面である膜内表面にPVPが集中しており、支持層部分のPVP含有量が低くなり、好ましい。

【0014】フリーのPVPを十分に洗い流す方法であるが、ただ単に洗浄を強化するだけでは不十分である。最も重要なことは、膜の構造において外表面を大きく開孔させることである。外表面を開孔させることで洗浄効率が向上し、フリーのPVPを十分に除去できる。外表面に開孔がみられない場合は、膜内のフリーのPVPが膜外へと出ていくのが妨げられる。その場合、血液中へのPVP溶出量が增大すると同時に、糸の固着が発生する。

【0015】外表面の開孔率は25%以上が好ましい。25%以下の場合は洗浄効率が落ち、PVP溶出量が增大すると同時に糸の固着が発生する。外表面開孔率の測定方法は、中空糸サンプルの外表面を走査型電子顕微鏡(SEM)で倍率10,000倍にて撮影し、画像処理装置を用いる方法、あるいはトレーシングペーパーでSEM像を写しとって、開孔部分を切り取り、紙の重量を測定して求める方法がある。その中でも画像処理で求める方法が定量性が高く好ましい。画像処理で求める方法としては東洋紡績株式会社製画像処理装置イメージアナライザーV20を用いるのが好ましい。TOKS法自動二値化法により開孔部を白色、その他を黒色とし、白色部分の面積と全体の面積の比を求めて外表面開孔率とする。

【0016】外表面の開孔率をあげる手段は乾湿式紡糸法におけるAG長さを長くする、あるいは紡速を低下させるのが有効である。すなわち、AG部の滞留時間を長く、0.5秒以上とする。AG部滞留時間を長くすることで凝固性内液によって膜の構造を決定させることができる。すなわち、外表面からの強い凝固によって外表面に緻密層が形成するのを避けるためにAG滞留時間を長くする。膜は内液によって構造が決定された後に凝固浴へと導入される。この方法によって外表面に緻密層がなく、開孔した膜が得られる。

【0017】AG部の滞留時間を長くすることで、外表面が開孔した膜が得られるが、開孔率を上げるためには、それだけでは不十分である。外表面の開孔率を上げるためには、AG部における水分の存在が不可欠である。二重紡糸口金から吐出した紡糸原液はAG部に存在する水蒸気を吸収して相分離がおこり、外表面が大きく開孔した膜が得られる。具体的には、AG部の温度を40℃以上、湿度を90%以上に保つことで、外表面開孔率を25%以上にすることができる。

【0018】AG部の温度を40℃以上、湿度を90%

以上にする具体的手段は凝固浴温度70℃以上、ノズル温度を凝固浴温度より20℃以上低くする方法が有効である。凝固浴から蒸発する水蒸気によって、外表面の相分離を促進する。

【0019】膜の外表面を25%以上に開孔させたうえで、十分に洗浄を実施する必要がある。洗浄は紡糸工程において、1分以上40℃の水で洗浄した後、80℃の熱水中で30秒以上洗浄する方法が効果的である。このように紡糸工程にて長時間洗浄するためにはネルソンローラーを用いるのが容易な方法である。

【0020】こうして得られた中空糸膜を所定の本数だけ束ねて樹脂接着し、端部を切り出すことでモジュールを得ることができる。モジュールのエンドトキシン吸着量を測定するには、水道水と逆浸透(RO)水を適量混合して約3000EU/LのEt液を5L調整してビーカーに入れ、モジュールの透析液入口よりEt液を500ml/minの流速で導入し、濾過流量100ml/minで中空糸内側へと濾過し、濾過液と透析液出口液を元のビーカーに戻し、二時間循環させた。循環前と循環後のビーカー内のエンドトキシン濃度を測定することで、膜に吸着したエンドトキシン量を定量することができる。エンドトキシン吸着量は高いほど、血液中へのエンドトキシン混入を妨げるため好ましい。エンドトキシン濃度の測定には和光純薬製のリムスES-IIテストワコーを用い、トキシノメーターET201にて比濁時間の測定をすることで定量した。

【0021】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明を説明するが、本発明はなんら限定されるものではない。

【0022】(実施例1) ポリエーテルスルホン(PES)が17.0重量%、親水化剤にポリビニルピロリドン(K-90)を3.0重量%、非溶媒として水を5.0重量%、溶媒にジメチルアセトアミド(DMAC)75.0%、内液濃度(DMAC+水)が50%として、紡糸原液を40℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、AG長さ600mm、紡速60m/分、すなわちAG滞留時間0.6秒としたあと、70℃の凝固浴濃度(DMAC+水)10%の凝固浴へと浸漬した後、純水45℃にて1分間、純水80℃にて45秒間洗浄し、カセへと巻き取り、内径198.2μm、膜厚29.4μmの中空糸膜を得た。このときのノズルから250mmの部分におけるAG部の温度は45℃、湿度は95%であり、AG部の水分によって外表面の相分離を促進できていると考えられる。

【0023】得られた中空糸膜の外表面SEM像(倍率10,000倍)を図1に示す。外表面SEM写真を、東洋紡績株式会社製イメージアナライザーV20を用いたTOKS法二値化にて画像処理を行った画像を図2に示す。これから求めた外表面開孔率は30.1%であった。

【0024】糸の固着は全く観察されず、モジュール組立は容易であると同時に、透析液のチャネリングはみられず、表1に示すように必要とされる溶質除去性能は発現できていた。膜面積1.5m²のモジュールを組み立て、40%エタノール水溶液を使ってモジュールから溶出するPVPの量を測定したところ、1.5mgとその量は軽微であり、臨床で使用しても全く問題がないと考えられた。

【0025】このときのPVP分布量を¹H-NMRスペクトルと赤外吸収スペクトルを用い、以下の要領で定量した。

(1) ¹H-NMRスペクトル

中空糸膜をDMSO-d₆に溶解させ、60℃で¹H-NMRスペクトルを測定した。測定にはVarian社製Unity-500(H測定時500MHz)を使用した。¹H-NMRスペクトルにおける7.2ppm付近のポリスルホン系ポリマーの芳香環由来のピーク(プロトン4個分/繰り返し単位)と1.8~2.2ppmのPVPのピロリドン環由来のピーク(プロトン4個分/繰り返し単位)の積分強度比より、膜内の平均PVP含有率Cave(wt%)を算出した。

【0026】(2) 赤外吸収スペクトル(FT-IRスペクトル)

膜内外表面の測定はATR法、膜全体の測定は透過法にて行った。測定にはSPECTRA TECH社製IRμs/SIRMを使用した。ATR法では内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用した。赤外吸収スペクトルにおける1675cm⁻¹のPVPのC=Oに由来するピークの吸収強度Apと1580cm⁻¹付近のポリスルホン系ポリマーが由来するピークの吸収強度Asの比Ap/Asを求めた。ATR法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正值としてポリスルホン系ポリマーのピーク位置νsおよびPVPのピーク位置νp(波数)の比νp/νsを実測値にかけた。

【0027】内表面PVP含有率(Ci)および外表面のPVP含有率(Co)は以下の式より算出した。

$$Ci = Cave \times Ri / Rt \quad (式2)$$

$$Co = Cave \times Ro / Rt \quad (式3)$$

Cave: ¹H-NMRより求めたPVP含有率

Ri: FT-IR ATR法における内表面のPVPとポリスルホン系ポリマーの吸光度比(補正後)

Ro: FT-IR ATR法における外表面のPVPとポリスルホン系ポリマーの吸光度比(補正後)

Rt: FT-IR透過法におけるPVPとポリスルホン系ポリマーの吸光度比

【0028】上記紡糸条件にて得られた膜の¹H-NMRスペクトルを図3に、拡大図を図4に示す。赤外吸光スペクトルATR法によるチャートを図5に、赤外吸光スペクトル透過法によるチャートを図6に示す。これら

のチャートから求めた平均PVP含有率Caveは3.0%、内表面と外表面のPVP含有率はそれぞれ8.3%、1.7%であり、式1を満たしていた。この中空糸9976本をケースへ充填して樹脂で接着し、端部を刃で切り出すことでモジュールを得た。モジュールの充填率は57%、有効長は24.0cm、膜面積は1.49m²だった。このモジュールを用いてエンドトキシン吸着テストを行った。

【0029】すなわち、水道水と逆浸透水を混ぜ合わせることで、3160EU/LのEt液を用い、透析液入口流量500ml/min、濾過流量100ml/minで循環させた。二時間後のEt液のエンドトキシン濃度は2140EU/Lであり、エンドトキシン吸着量は5100EUであり、単位膜面積あたりに直すと、3400EU/m²であった。なお、測定中の濾過液のEt濃度は検出限界以下でありエンドトキシン混入が抑えられていた。

【0030】（比較例1）ポリエーテルスルホン（PES）が17.0重量%、親水化剤にポリビニルピロリドンK-90（K90）を3.0重量%、非溶媒として水を5.0重量%、溶媒にジメチルアセトアミド（DMA

C）75.0%、内液濃度（DMAC+水）が60%として、紡糸原液を40℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、AG長さ50mm、紡速30m/分、すなわちAG滞留時間0.1秒としたあと、40℃の凝固浴濃度（DMAC+水）30%の凝固浴へと浸漬した後、純水45℃にて1分間、純水80℃にて45秒間洗浄し、カセへと巻き取り、膜厚30μmの中空糸膜を得た。このときのノズルから25mmの部分におけるAG部の温度は38℃、湿度は80%であった。得られた中空糸膜の外表面SEM像（倍率10,000倍）を図7に示す。外表面には全く開孔部がみられず、外表面開孔率は0%とみなされた。糸を乾燥させたところ、糸の固着が激しくモジュール化は不可能であった。

【0031】このときのPVP分布量を実施例1と同様に¹H-NMRとFT-IRを用いて定量したところ、膜内の平均PVP含有率は4.0%であった。内表面と外表面のPVP含有率はそれぞれ5.0%、6.0%であり、外表面のPVP含有量が非常に多かった。

【0032】

【表1】

	実施例1	比較例1
膜厚(μm)	30	30
ノズル温度(℃)	40	40
AG滞留時間(sec)	0.6	0.1
AG部温度(℃)	45	38
AG部湿度(%)	95	80
凝固浴温度(℃)	70	40
外表面開孔率(%)	30.1	0.0
PVP溶出量(mg)	1.5	モジュール組立不可
エンドトキシン吸着量(EU/m ²)	3400	モジュール組立不可
膜内の平均PVP含有率(Cave)	3.0	4.0
膜内表面のPVP含有率(Ci)	8.3	5.0
膜外表面のPVP含有率(Co)	1.7	6.0

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で得られた中空糸膜の外表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率10,000倍）を示す。

【図2】図1の外表面走査型電子顕微鏡写真を、東洋紡績株式会社製イメージアナライザーV20を用いTOKS法二値化にて画像処理を行った画像を示す。

【図3】実施例1で得られた中空糸膜の¹H-NMRスペクトルを示す。


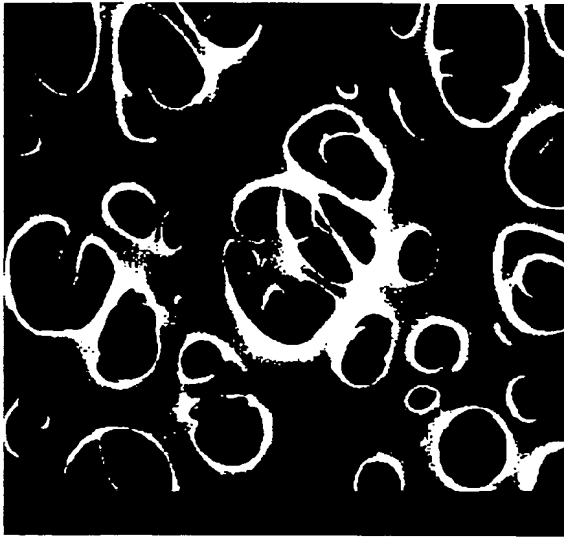
【図4】実施例1で得られた中空糸膜の¹H-NMRスペクトルの拡大図を示す。

【図5】実施例1で得られた中空糸膜の赤外吸光スペクトルATR法によるチャートを示す。

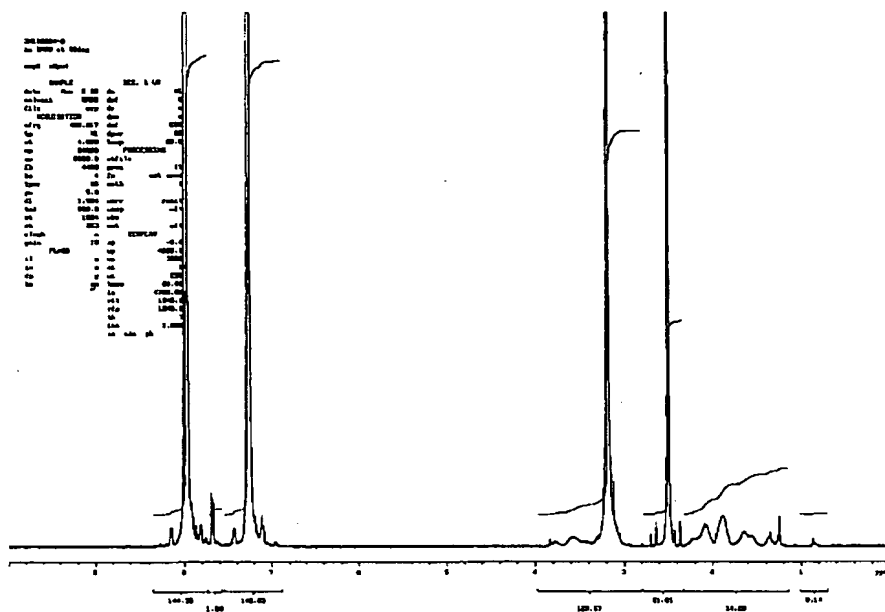
【図6】実施例1で得られた中空糸膜の赤外吸光スペクトル透過法によるチャートを示す。

【図7】比較例1で得られた中空糸膜の外表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率10,000倍）を示す。

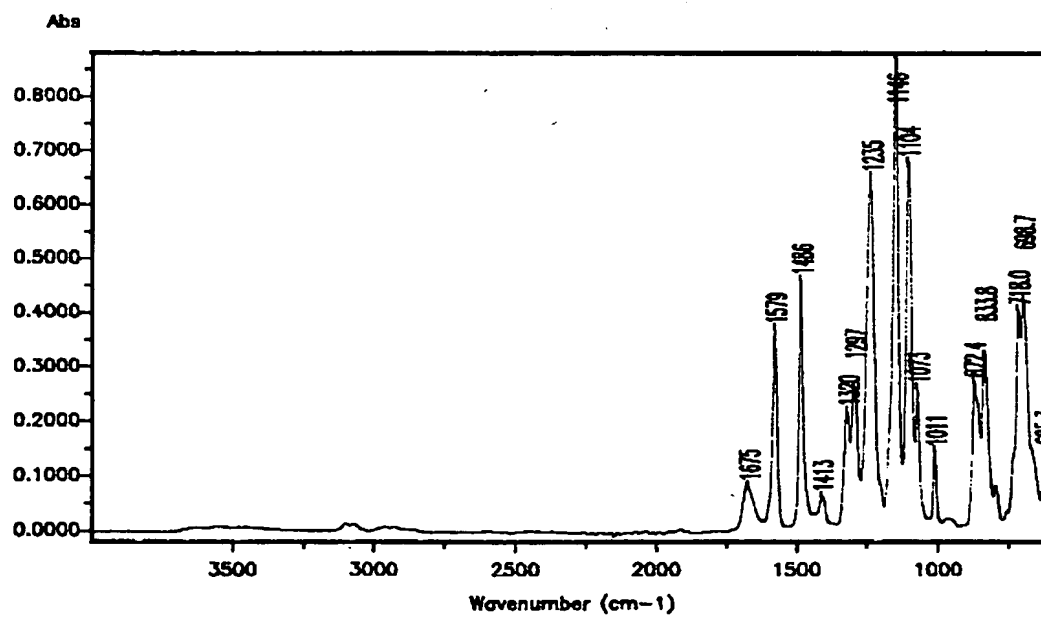
【図 1】



【図4】

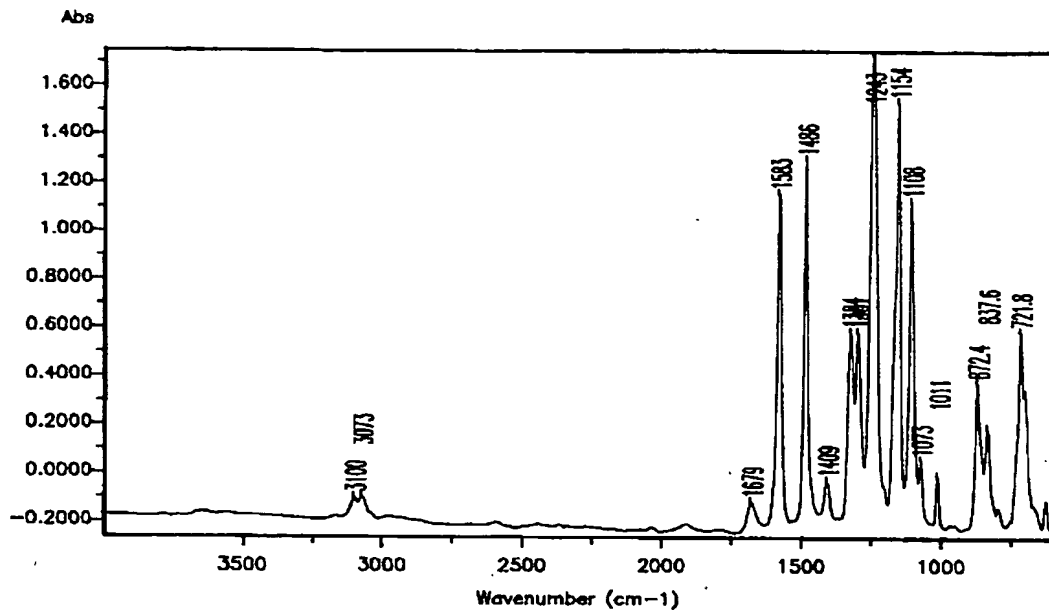


【図5】

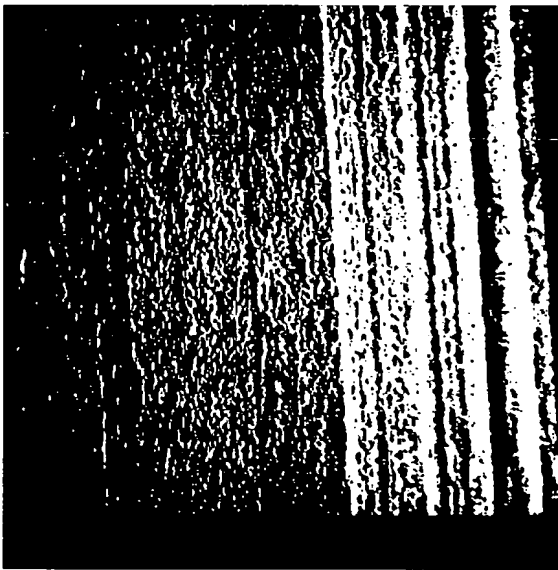


BEST AVAILABLE COPY

【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4D006 GA13 HA02 MA01 MA23 MA31
MA33 MA40 MB14 MC40X
MC62 MC63X NA04 NA16
NA17 NA18 PA01 PB09 PB54
PC46 PC47